

Enyhe szövettani eltérések ellenére gyors progressziójú proliferatív glomerulonephritis monoklonális immunglobulin-G-depozitumokkal

Bajcsi Dóra dr.¹ ■ Constantinou Kypros dr.¹ ■ Krenács László dr.²
Barabás Zsolt dr.³ ■ Molnár Szabolcs dr.³ ■ Nyiraty Szabolcs dr.¹
Ábrahám György dr.¹ ■ Iványi Béla dr.⁴

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹I. Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum,

²Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, ⁴Patológiai Intézet, Szeged

³Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula

A proliferatív glomerulonephritis monoklonális immunglobulin-G (IgG)-depozitumokkal entitást immunfluoreszcens vizsgálattal szemcsés mintázatú monoklonális IgG (többnyire IgG3-kappa), elektronmikroszkóppal elektron-denz depozitumok, fénymikroszkóppal jobbra membranoproliferatív vagy endocapillaris proliferatív laesio jellemzi; előfordulhatnak félholdak. A glomerulonephritist plazmasejt/B-sejt klón által szekretált immunglobulinmolekula lerakódása okozza; a biopszia időpontjában csupán a betegek harmadánál mutatható ki paraproteinaemia. A protein-uriahoz gyakran társul haematuria és valamilyen szintű veseelégtelenség, a betegek negyedénél alakul ki végstádiumú veseelégtelenség. Egy 62 éves nőbeteg gyors vesefunkció-romlásának hátterében a klinikai kép, a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok nem támogattak praerenalis és postrenalis okot, illetve intrinsic vascularis vagy tubulointerstitialis eredetet. A proteinuria és a glomerularis microhaematuria alapján gyorsan progrediáló glomerulonephritist valószínűsítettünk. Az ez irányú kivizsgálás antineutrofil citoplazma-antitest, antiglomerularis bazálmembrán, sejtmagellenes ellenanyagok, illetve cryoglobulin tekintetében negatívnak bizonyult, a szérum-C3- és -C4-szint a normális tartományban volt. Vesebiopsziát végeztünk. Immunfluoreszcens vizsgálattal a mesangiumban IgG3-kappa-, C3- és C1q-pozitív szemcsés depozitumok látszottak, melyek ultrastrukturálisan elektrondenz depozitumoknak bizonyultak. Fénymikroszkóppal 2 heges és 29 nyitott glomerulust vizsgáltunk, az utóbbiakban csupán enyhe mesangialis sejtproliferatio mutatkozott. A glomerularis elváltozásokat enyhe arteriola hyalinosis, interstitialis fibrosis és tubulus atrophia kísérte. Proliferatív glomerulonephritis monoklonális IgG-depozitumokkal betegséget kórisméztünk (gyakorisága felnőtt natív vesebiopsziás anyagunkban 0,18%). A beteg hematológiai kivizsgálása paraproteint, myeloma multiplexet nem igazolt. Az enyhe morfológiai eltérések ellenére a veseelégtelenség előrehaladt, és a diagnózis felállítás után két héttel hemodialíziskezelést kellett kezdenünk. Sztteroid, ciklofoszfamid, majd rituximab adása a vese-funkciót nem befolyásolta; a beteg krónikus hemodialízisprogramba került. Az esetismertetés tudomásunk szerint az első hazai közlés; nefrológiai érdekessége a gyorsan progrediáló glomerulonephritis szindróma és a szövettanilag láttott enyhe elváltozások közötti szembetűnő eltérés.

Orv Hetil. 2018; 159(38): 1567–1572.

Kulcsszavak: proliferatív glomerulonephritis monoklonális IgG-depozitumokkal, rapidan progrediáló, mesangialis

Rapidly progressive proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits despite the mild histological changes

Case report

Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G (IgG) deposits is characterized by granular deposits of monoclonal IgG; histologically it has typically a membranoproliferative or endocapillary pattern, and seen electronmicroscopically there are dense deposits without substructure. Here, we present the case of a 62-year-old Caucasian woman who was admitted with rapidly progressive kidney failure. The patient's status, the laboratory and

imaging examinations did not support prerenal, postrenal and – among the intrinsic causes – vascular and tubulointerstitial origin. The proteinuria and dysmorphic microhematuria suggested rapidly progressive glomerulonephritis. Tests for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-glomerular basement membrane, antinuclear antibodies and cryoglobulins were negative, the C3 and C4 levels were normal. The biopsy evaluation diagnosed proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits because of mesangial granular deposits of IgG3-kappa, C3, and C1q, and ultrastructurally electron-dense deposits (incidence in our adult native kidney biopsy series: 0.18%). 31 glomeruli were assessed histologically. 29 glomeruli displayed mild mesangial hypercellularity, 2 glomeruli were globally sclerotic. Crescents were not observed. Mild arteriolar hyalinosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy accompanied the glomerular alterations. In the postbiopsy evaluation, paraprotein or multiple myeloma was not detected. Despite the mild histological findings, the kidney failure progressed, and hemodialysis had to be started two weeks after the biopsy. Steroids, cyclophosphamide and rituximab did not affect her kidney function, and she remained on hemodialysis during the follow-up of 39 months. This report presents for the first time proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits as the possible cause of rapidly progressive nephritic syndrome in the absence of pronounced glomerular proliferative, sclerotic or tubulointerstitial lesions.

Keywords: proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits, rapidly progressive, mesangial

Bajcsi D, Constantinou K, Krenács L, Barabás Zs, Molnár Sz, Nyiraty Sz, Ábrahám Gy, Iványi B. [Rapidly progressive proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits despite the mild histological changes. Case report]. *Orv Hetil.* 2018; 159(38): 1567–1572.

(Beérkezett: 2018. január 30.; elfogadva: 2018. március 27.)

Rövidítések

AL-amyloidosis = (light-chain amyloidosis) könnyűlánc-amyloidosis; ANCA = antineutrofil citoplazma-antitest; anti-GBM = antiglomerularis bazálmembrán; CRP = C-reaktív protein; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; eGFR-EPI = a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) kreatininalapú egyenlettel számított GFR; LDH = laktátdehidrogenáz; GN = glomerulonephritis; NSAID = (nonsteroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladásgátló; PAS = (periodic acid-Schiff) perjód-sav-Schiff; PGNMID = proliferatív glomerulonephritis monoclonális IgG-depozitumokkal; RAAS = (renin-angiotensin-aldosterone system) renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RPGN = rapidan progrediáló glomerulonephritis

2004-ben *Nasr és mtsai* (New York, Amerikai Egyesült Államok) tíz beteg vesebiopsziás eltéréseit és klinikai adatait elemezve új entitásra találtak, melynek a proliferatív glomerulonephritis monoclonális IgG-depozitumokkal (PGNMID) elnevezést adták [1]. A PGNMID a kakázusi rasszhoz tartozó középkorú és idősebb nőkben fordul elő a leggyakrabban, és csupán a betegek harmadánál mutatható ki a keringésben a vesében lerakódott monoclonális immunglobulinnal egyező izotípusú monoclonális immunglobulinmolekula [2, 3]. A PGNMID klinikailag proteinuriát okoz, melyhez haematuria és veseelégtelenség is gyakran társul [2, 3]. A glomeruluskárosodás a betegek mintegy negyedében nem reagál a kezelésre, és 2–3 év alatt végstádiumú veseelégtelenség alakul ki [2, 3]. Fénymikroszkóppal a gyakoriság csökkenő sorrendjében membranoproliferatív, endocapillaris proliferatív, membranosus, illetve ritkán mesangialis proliferatív GN észlelhető (1. táblázat) [2, 3]; a membranoproliferatív és az endocapillaris laesio keveredhet egymással [2, 3]. Félholdak előfordulhatnak [2, 3],

azonban diffúz félholdas GN csupán elvétve alakul ki [4, 5]. Elektronmikroszkóppal speciális szerkezet nélküli elektronrendz, azaz immunkomplex típusú depozitumok helyezkednek el főként mesangialis és subendothelialis, melyek immunfluoreszcens vizsgálattal szemcsés festődésűek, és a teljes monoclonális IgG-molekulát (a leggyakrabban IgG3-kappa) tartalmazzák [2, 3].

1. táblázat | A PGNMID szövettani jellemzői [2, 3]

I. Fénymikroszkópos kép (%)	
Membranoproliferatív	48–57
Endocapillaris proliferatív	26–35
Membranosus	5–13
Mesangialis proliferatív	3–13
II. Immunofluoreszcens festések	
IgG1–4 szubtypusok (%)	
IgG1	24–28
IgG2	6–16
IgG3	60–66
IgG4	0
Könnyűlánc-restrikció (%)	
kappa	70–75
lambda	25–30
III. A depozitumok elektronmikroszkópos lokalizációja (%)	
Subendothelialis	63–100
Mesangialis	56–95
Subepithelialis	17–57
Intramembranosus	9–14

PGNMID = proliferatív glomerulonephritis monoclonális IgG-depozitumokkal

A monoklonális IgG lerakódása extraglomerularis vagy extrarenalis szervi érintettséget nem okoz, szemben az AL-amyloidosis vagy a cryoglobulinaemiával. A glomeruluskárosodás kialakulásáról azt gondolják, hogy a B-sejt/plazmasejt klón a jelenlegi módszerekkel kimutathatatlan mennyiségben termel monoklonális IgG-t, mely gyorsan a glomerularis mátrixhoz kötődik, önmagával összecsapzódik, és depozitumot képez [3, 6, 7]. PGNMID-ben a leggyakoribb IgG-altípus az IgG3-molekula. A molekula nephritogen fizikokémiai tulajdonságai az altípus dominanciáját magyarázhatják, ugyanis ez a molekula a leghajlamosabb az önmagával való összecsapzódásra, a legnagyobb a molekulásúlya, a legpozitívabb a töltése, és a legkifejezettebb a komplementkötő képessége [2, 8, 9].

Közleményünkben egy 62 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetjük, akinek a kivizsgálása rapidan progrediáló glomerulonephritis (RPGN-) szindróma miatt indult, és a vesebiopsziás vizsgálat PGNMID-t, és pedig annak a legenyhébb, mesangialis proliferációval járó variánsát találta. A veseelégtelenség terápiarezisztensnek bizonyult, és a beteg a diagnózis felállítása után már röviddel hemodialíziskezelésre szorult. A terápiás erőfeszítések hatástalanok voltak, és a beteg krónikus hemodialízis-programba került. Az esetismertetés tudomásunk szerint a PGNMID első hazai közlése, nefrológiai különlegessége a gyors és irreverzibilis veseelégtelenség-romlás és az enyhe szöveti kép közötti ellentmondás.

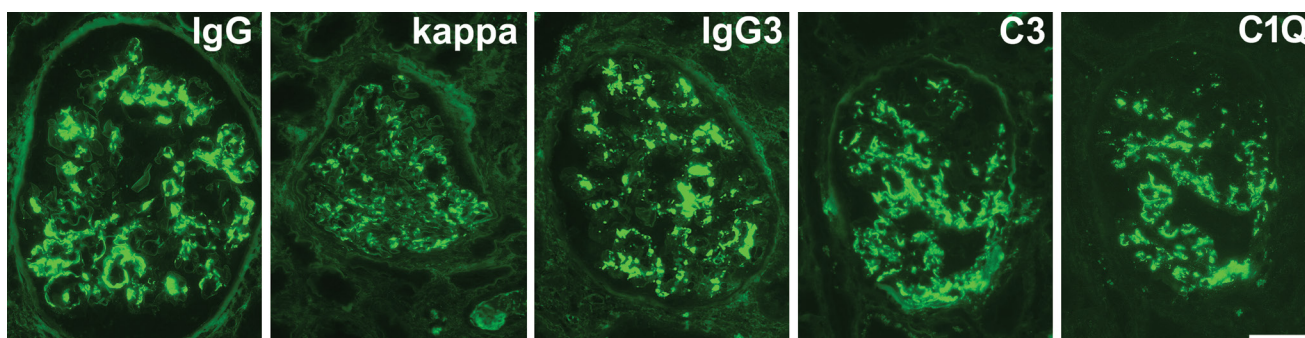
Esetismertetés

Klinikánkon az elmúlt 16 évben 551 felnőtt betegnél végeztünk vesebiopsziás vizsgálatot. Monoklonális immunoglobulin lerakódása okozta vesebetegség 29 esetben igazolódott: 13 AL-amyloidosis, 4 cylinderneuropathia, 5 könnyűláncbetegség, 5 cylinderneuropathia és könnyűláncbetegség együtt, 1 cryoglobulinaemiás GN, illetve 1 PGNMID. Az utóbbi a jelen közlemény tárgya.

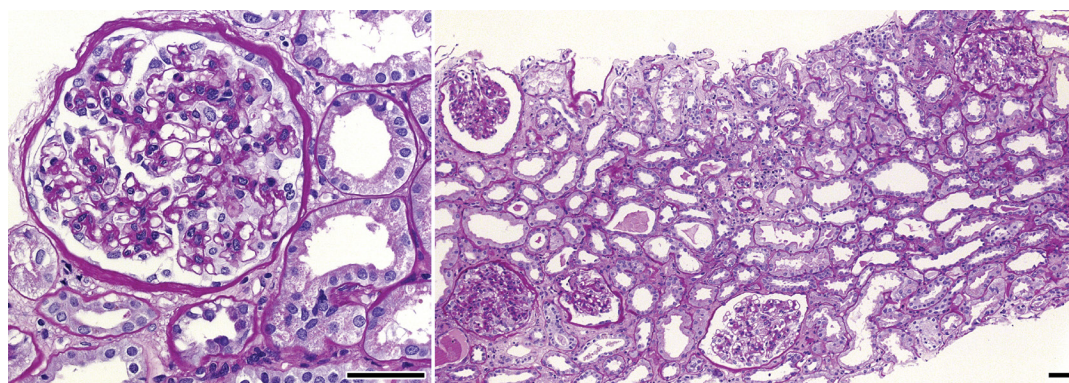
RPGN-szindróma miatt 2014 októberében egy 62 éves nőbeteg nefrológiai osztályos felvételét kérték. A beteg kórelőzményében 10 éve fennálló 2-es típusú diabetes, 4 éve fennálló hypertonia és 30 éve fennálló sclerosis multiplex szerepelt, utóbbi specifikus kezelést nem igényelt. Mellkasi panaszok és magas tenzióértékek miatt 2014 szeptemberében kardiológiai osztályos megfigyelés történt, ekkor észlelték veseelégtelenségét: szérumszéklet-szintje 222 $\mu\text{mol/l}$, a testfelszínre korrigált eGFR-EPI értéke pedig 22 ml/min volt. 9 hónappal korábban rutin laboratóriumi ellenőrzés során még 85 $\mu\text{mol/l}$ szérumszéklet-szintet és 64 ml/min/1,73 m² eGFR-EPI-t mértek. A veseelégtelenség dokumentálása előtt a beteg nem szedett potenciálisan vesekárosító gyógyszereket, inzulin mellett évek óta lizinopril-, amlodipin- és metoprololterápiában részesült. Mellkasi panaszainak hátterében akut coronariatörténés, ritmuszavar nem igazolódott, az echokardiográfus vizsgálat balkamra-hypertrophián, kissé tágabb bal szívfélen és nem szignifikáns

kombinált vitiumon kívül egyéb eltérést nem írt le. Panaszainak hátterében egyrészt hypertensiv excessus (180–200 Hgmm-es systolés vérnyomás), másrészt angina pectoris merült fel, eddigi antihypertensiv terápiája helyett perindopril, indapamid és doxazozin indult, melyet nitráttal, thrombocytáaggregáció-gátlóval és atorvasztattinnal egészítették ki. Arteria renalis duplex ultrahangvizsgálat normális nagyságú és parenchymavastagságú veséket írt le, szignifikáns arteria renalis stenosis nem igazolódott; a rezisztív index értékei (72–78%) kisértékárosodásra utaltak, ez azonban gyors veseelégtelenség-romlását nem magyarázta. A veseelégtelenség dokumentálását követő egy hónapban a beteg szérumszéklet-szintje 399 $\mu\text{mol/l}$ értékre emelkedett, emellett 1 g/nap proteinuria (protein-kreatinin hányados: 105 mg/mmol) és mikroszkópos glomerularis haematuria is megjelent. Az üledékben dysmorph vörösvértestek és szemcsés cylinderek látszóttak. Nefrológiai osztályunkon történt észlelés során a beteg normuriás volt, kétoldali boka- és lábszárdödémája, mérsékelt nyugalmi dyspnoéja és magas vérnyomása rendeződött az alkalmazott diéta, valamint a diureticus és kombinált antihypertensiv terápia (telmisartán, lercanidipin, nebivolol, doxazozin) hatására. A szérumszéklet-szintje azonban tovább emelkedett, a szérumszéklet-szint 2 héten belül 602 $\mu\text{mol/l}$ -t ért el. Az egyéb laboratóriumi vizsgálati eredmények közül kiemelendők a következők: LDH 574, kontrollálva: 456 U/l, szérumszéklet-szintje, albumin-, bilirubinszint, thrombocytaszám, CRP-érték normáltartományban, szérumszéklet-szintje 523 $\mu\text{mol/l}$. Az izolált, enyhe, gyorsan normalizálódó LDH-emelkedéshez nem társult veseinfarktusra utaló panasz, nem volt a betegnek ezzel kapcsolatos major rizikófaktor, így ezt klinikailag nem tartottuk szignifikánsnak. A hepatitis- és HIV-szerológiai, szérumszéklet-szintje, antistreptolysin-O-vizsgálatok, a szérumszéklet- és vizeletelektroforézis immunfixációval, valamint az autoimmun betegségek irányában végzett szerológiai vizsgálatok (ANCA, anti-GBM, sejtmagellenes antitestek) negatívak voltak, a szérumszéklet-C3- és -C4-szint a normális tartományban volt. A csontrentgenvizsgálatok nem mutattak lyticus laesiókat; és nem detektáltunk aktív fertőzésre, vasculitisre vagy malignus betegségre utaló klinikai vagy laboratóriumi eltérést.

A gyors veseelégtelenség-romlás hátterében – a beteg cardialis statusa, hidrátsági állapota és a vesék ultrahangképe alapján – kizárható volt a prae- és postrenalis eredet. Nem állt fenn olyan etiológiai tényező (például NSAID-terápia, kontrasztanyag adása), mely vas afferens vasoconstrictiót okozhatott volna. Az intrinsic gyors progressziójú veseelégtelenség hátterében felmerülhet vascularis ok, ezek közül a kétoldali arteria renalis stenosis, a vesevéna-thrombosis és a veseinfarktust a renalis duplex ultrahang eredménye és az erre utaló panaszok hiánya nem támogatta; a thromboticus microangiopathiát a laboratóriumi vizsgálatok kizárták, malignus hypertoniára utaló szemfenéki eltérése nem volt. Koleszterinkristály-embolisációra hajlamosító rizikófaktor nem állt fenn,



1. ábra | Immunfluoreszcens észletek. Dominálón mesangialis IgG-, kappa-, IgG3-, C3- és C1q-depozitumok. Az IgA-, IgM-, lambda-, IgG1-, IgG2- és IgG4-festések – melyek a képen nem láthatók – negatívak voltak. Nagyítás: $\times 40$; lépték: 50 μ m



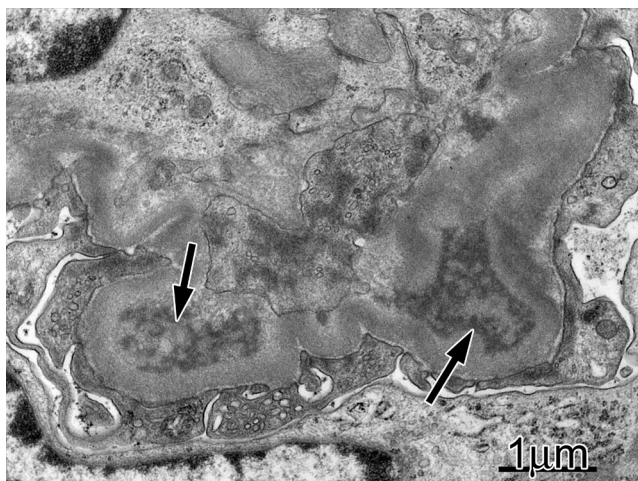
2. ábra | Fénymikroszkopos észletek. Bal oldal: enyhe mesangialis sejtproliferáció a glomerulusban (perjódsv-Schiff, nagyítás: $\times 40$; lépték: 50 μ m); jobb oldal: enyhe proliferatív glomerularis laesio, fokális és enyhe interstitialis fibrosis, tubulus atrophia közepes erősségű nagyításon (perjódsv-Schiff, nagyítás: $\times 10$; lépték: 50 μ m)

egyéb szervi érintettség sem társult. A tubulointerstitialis eredet vonatkozásában az akut tubularis necrosis ellen szólt az aktív üledék, a kiváltó etiológiai tényező hiánya és a veseelégtelenség irreverzibilitása. Akut tubulointerstitialis nephritisszel időnként társuló hyperszenzitivitási reakciót nem észleltünk, a vesék nem voltak nagyobbak, a betegnek nem volt vesetokfeszülésre utaló panasza. A gyors, progresszív vesefunkció-romlás és a glomerularis haematuria alapján elsősorban glomerularis eredet, RPGN merült fel; pontos diagnózist ilyen esetben csak vesebiopszia adhat, így ezt el is végeztük.

A glomerulusok immunfluoreszcens vizsgálata során diffúz-globális, mesangialis szemcsés IgG, kappa, C1q- és C3-festődés látszott, az IgA, az IgM, a lambda és a fibrinogén festés negatív volt, tehát monoklonális IgG depozíciójáról volt szó. A második körben végzett IgG1–4 szubtypusok értékelése IgG3-restrikciót igazolt (1. ábra). A PAS-festett fagyasztott metszeteken és a formalinban rögzített, paraffinba ágyazott metszetek síkjában összesen 2 globálisan heges és 29 nyitott glomerulus helyezkedett el. A nyitott glomerulusokban enyhe mesangialis sejtproliferációt láttunk; endocapillaris sejtűdség, félhold, valamint szegmentális adhézio sorozatmetszekben sem látszott (2. ábra). A kéregállományi interstitiumban gócosan 20%-os fibrosis és ezzel arányos tubulus atrophia állt fenn. Az artériák eltérést nem mutattak, az afferens arteriolákban nem körkörös subendothelialis hyalinosis

tűnt szembe. A velőállományi interstitiumban gócosan minimális-enyhe fokú lymphocytás beszűrődés látszott néhány eosinophil granulocytával kísérve; tubulitis nem társult hozzá. Az elektronmikroszkopos vizsgálat mesangialisan elektronenz depozitumokat igazolt (3. ábra). A fenti eltérések alapján PGNMID diagnózist állítottunk fel; a differenciáldiagnosztikában felmerülő kórképeket (monoklonális IgA-lerakódással járó proliferatív GN, 1-es típusú cryoglobulinaemia, fibrilláris GN, valamint immunotactoid GN) kizárták a morfológiai észletek.

A diagnózis ismeretében plazmasejtes dyscrasia irányában hematológiai kivizsgálásra került sor [10, 11] negatív eredménnyel: a szérum- és vizeletimmunfixációval végzett elektroforézis paraproteint nem detektált; a szérum-szabadkönnyűlánc kvantitatív meghatározása nem igazolt abnormális könnyűláncarányt; a csontvelő biopsziás értékelése a csontvelő cellularitásának kevesebb, mint 10%-át adó poliklonális plazmasejteket írt le. A komplex vesevédő terápia mellett (a telmizartánkezelést az afferens arteriolákat érintő subendothelialis hyalinosis miatt folytattuk) is tovább romlott a veseelégtelenség, és a vesebiopszia után két héttel hemodialíziskezelést kellett kezdenünk. A szupportív terápia mellett szteroid (metilprednizolon intravénás lökéskézelés, majd *per os* terápia) és ciklofoszfamid infúziós kezelést alkalmaztunk; azonban a beteg mérgeanyagszintjei érdemben nem javultak, a beteg oliguriás lett, így krónikus hemo-



3. ábra | Elektronmikroszkópos észleletek. Elektrondenz, szubstruktúra nélküli depozitumok a mesangiumban (nyíl). Nagyítás: $\times 8000$

dialízisprogramba került. Indikáción túli engedélyezési eljárást követően intravénás rituximabterápiát alkalmaztunk – hetente 375 mg/m^2 dózisban négy hétig. A rituximab alkalmazását követően a beteg vizeletmennyisége fokozatosan normuriáig növekedett, de a mérgeanyagszintek nem csökkentek, így a hemodialíziskezelést nem lehetett felfüggeszteni. A beteg 2018 januárjában továbbra is hemodialíziskezelés alatt áll, vesetranszplantációs várolistán van (az anginagyanú miatt történt coronarographia szignifikáns szűkületet nem igazolt), a veseátültetést követően preventív rituximabterápiát tervezünk – közvetlenül a vese beültetése után.

Megbeszélés

A PGNMID diagnózisának felállításához a vesebiopszia könnyűláncizotípus-ellenes (kappa, illetve lambda) és IgG-nehézlánc-szubtípus-ellenes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) antitestekkel történő vizsgálatára van szükség. Magunk a vesebetegségek vizsgálatában a kappa- és a lambda-ellenes antitesteket 1988-tól alkalmazzuk rutinszerűen [12, 13]. Az IgG-nehézlánc-szubtípus-ellenes antitesteket 2014 óta tettük a diagnosztika részévé, döntően a primer és a szekunder membranósus nephropathia elkülönítésére, valamint a monoklonális IgG-lerakódás jellegzetességeinek korszerű elemzésére [14]. A PGNMID ritka betegség. *Nasr és mtsai* natív vesebiopsziás anyagukban 0,17%-os incidenciát találtak [2]; érdekes módon ezzel szinte egyező, 0,18%-os gyakoriság adódott a szegedi vesebiopsziás anyagban, tisztán a kaukázusi rasszhoz tartozó populációban.

A 2. táblázat összefoglalja a betegség klinikai jellemzőit két nagy, összesen 91 beteget magában foglaló kohorszvizsgálat adatai alapján [2, 3]. Minden beteg proteinuriás, nephrosisszindróma az érintettek mintegy felében figyelhető meg [2]. A haematuria és a veseelégtelenség szintén jellemző eltérések [2, 3]. A PGNMID klinikai lefolyását a legnagyobb betegszámon *Nasr és*

mtsai vizsgálták; az eredmények változatos, de alapvetően nem kedvező prognózist igazoltak: a betegek 21,9%-ának veseelégtelensége később végstádiumú veseelégtelenségbe torkollott, komplett remisszió csak 12,5%-ban jött létre [2]. Többváltozós analízissel a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának egyetlen független prediktora a globális glomerulosclerosis nagyobb százalékos aránya volt [2].

Az RPGN-szindróma ritkán, de előfordul PGNMID-ben. Az angol nyelvű irodalomban tudomásunk szerint eddig hat esetet közöltek. Két betegnél az RPGN-szindrómával összhangban diffúz félholdképződést figyeltek meg [4, 5], négy betegnél viszont nem látszottak félholdak, a veseelégtelenség mégis 1–3 hónap alatt végstádiumú veseelégtelenségbe torkollott. Az utóbbi betegeknél a scleroticus glomerulusok százalékos aránya 30–62% között mozgott, és az interstitialis fibrosis és a tubulus atrophia mérsékelt vagy súlyos fokúnak bizonyult [15], vagyis az eltérések nem magyarázták a vesefunkció gyors romlását, a szövettani kép valamilyen mértékben mégis arányban állt a vese funkcionális állapotát jelző klinikai paraméterekkel [15]. Ezzel ellentétben a mi betegünkönél csupán a glomerulusok 6%-a volt scleroticus (ez az érték nem haladta meg az életkorral járó hegesedés mértékét), nem állt fenn félholdképződés, a sejtproliferatio enyhe mértékben csak a mesangiumot vonta magába, és nem tömeszelte el a kacsokat, és az interstitialis fibrosis és a tubulus atrophia a glomeruluskárosodással arányosan enyhe volt. A szövettani kép tehát egyáltalán nem magyarázta a rövid időn belül dialíziskezelést igénylő RPGN-szindrómát, mely a szteroid-, ciklofoszfamid- és rituximabkezelésre is hatástalannak bizonyult.

2. táblázat | A PGNMID diagnosztizálásakor észlelt demográfiai paraméterek és klinikai jellemzők [2, 3]

Demográfiai paraméterek	
Életkor (év)	55–56 (20-tól 81-ig)
Nem (nő/férfi %)	48–62/38–52
Kaukázusi rassz (%)	81–98
Klinikai paraméterek (%)	
Proteinuria	100
Nephrosisszindróma	49
Haematuria	77
Veseelégtelenség	67
Kimutatható paraproteinaemia	30
Myeloma multiplex	3
Szolid tumorok	11
Autoimmun betegségek	3
Infekció	5
Alacsony C3- vagy C4-szint	21–27

PGNMID = proliferatív glomerulonephritis monoklonális IgG-depozitumokkal

PGNMID-ben a különféle terápiás lehetőségek hatékonyságát illetően kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. RAAS-gátlók mellett kortikoszteroid-, alkilálóagens-, kalcineurininhibitor-, antimetabolit-, immunmodulátor-, proteaszómainhibitor- és rituximabkezelésekkel történtek terápiás próbálkozások [1, 2, 16]. *Guiard és mtsai* adatai alapján a hematológiai malignitással nem társuló PGNMID esetén a rituximabkezelésnek van a legkedvezőbb kockázat-haszon aránya [16]. *Komatsuda és mtsai* közöltek egy szteroidra reagáló, tisztán mesangialis proliferációval járó PGNMID-esetet [17]. Bár ennek az esetnek a szövettani megjelenése hasonlított az általunk észlelt esethez, sajnos betegünkönél a szteroid mellé bevezetett ciklofoszfamid-, majd a rituximabkezelés sem eredményezett javulást a vesefunkcióban.

Következtetés

Megállapíthatjuk, hogy PGNMID-ben a klinikai kép és a vesebiopszia szövettani eltérései nem minden esetben illeszkednek egymáshoz. Találkozhatunk olyan beteggel, akinél a klinikai kép RPGN-szindrómának felel meg, a vesefunkció gyors romlását viszont a vesebiopsziás eltérések csak részben vagy egyáltalán nem magyarázzák. Ezzel a potenciális diszkordanciával PGNMID diagnózisú betegek esetén mindenképpen tisztában kell lennünk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. D.: Nefrológus, a beteg kivizsgálását irányította, elvégezte a vesebiopsziát, meghatározta a terápiát, a beteg tercier utánkötését végezte, és megírta a kéziratot. C. K.: Nefrológus, részt vett a beteg utánkötésében, és kérvényezte a rituximab indikáción túli engedélyezését a tervezett vesetranszplantációt követően. K. L.: Hematopatológus, a csontvelő szövettani értékelését végezte. B. Zs.: Nefrológus, először észlelte a beteg rapidan progrediáló nephritis szindrómáját, és beutalta vesebiopsziás vizsgálatra. A beteg vesetranszplantációs várólistára kerülése előtti kivizsgálást végezte, emellett aktuálisan részt vesz a beteg krónikus hemodialízis kezelésében. M. Sz.: Nefrológus, a beteg vesetranszplantációs várólistára kerülése előtti kivizsgálást végezte, emellett aktuálisan részt vesz a beteg krónikus hemodialízis kezelésében. Ny. Sz.: Klinikai orvos, részt vett a beteg nefrológiai osztályos ellátásában. Á. Gy.: Az I. Belgyógyászati Klinika igazgatója, a Nephrologia-Hypertonia Centrum vezetője, a terápia szakmai irányítója. I. B.: Nefropatológus, a Patológiai Intézet igazgatója, aki felállította a diagnózist, elkészítette az ábrákat és az ábramagyarázatokat, és ellenőrizte a kéziratot. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasa és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004; 65: 85–96.
- [2] Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2055–2064.
- [3] Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 587–596.
- [4] Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 122–132.
- [5] Oshio M, Fujii T, Kusaura T, et al. Relapsing proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits showing circumferential crescentic glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 2013; 6: 635–638.
- [6] Albawardi A, Satoskar A, Von Visger J, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs or may develop *de novo* in kidney allografts. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 276–281.
- [7] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al., on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015; 87: 698–711.
- [8] Grey HM, Hirst JW, Cohn M. A new mouse immunoglobulin: IgG3. *J Exp Med.* 1971; 133: 289–304.
- [9] Capra JD, Kunkel HG. Aggregation of gamma-G3 proteins: Relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Invest.* 1970; 49: 610–621.
- [10] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538–e548.
- [11] Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. Management of multiple myeloma in Hungary in 2016. [A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 123–137. [Hungarian]
- [12] Iványi B, Nagy J, Varga Gy, et al. Light-chain nephropathy. [A könnyűlánc-nephropathia.] *Orv Hetil.* 1990; 131: 1791–1795. [Hungarian]
- [13] Iványi B. Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114: 986–987.
- [14] Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, et al. IgG subclass staining in routine renal biopsy material. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 617–626.
- [15] Gowda KK, Nada R, Ramachandran R, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition disease: The utility of routine staining with immunoglobulin light chains. *Indian J Nephrol.* 2015; 25: 344–348.
- [16] Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1609–1616.
- [17] Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H, et al. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a patient with proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits with pure mesangial proliferative features. *NDT Plus* 2010; 3: 357–359.

(Bajcsi Dóra dr.,
Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
e-mail: bajcsi.dora.ilona@med.u-szeged.hu)